

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/101433 A1

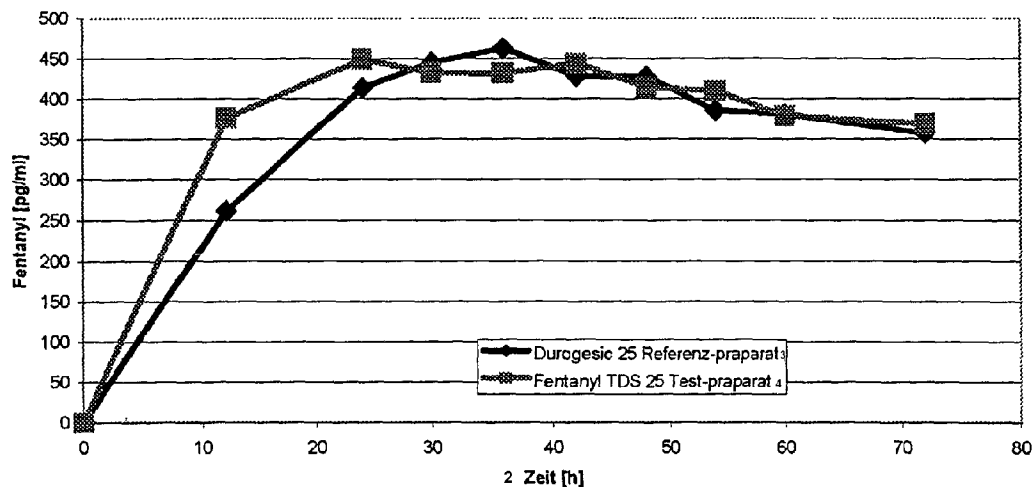
- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70, 47/32
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE03/01635
- (22) Internationales Anmeldedatum:
20. Mai 2003 (20.05.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 23 835.9 28. Mai 2002 (28.05.2002) DE
60/428,556 22. November 2002 (22.11.2002) US
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LABTEC GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH [DE/DE]; Raiffeisenstrasse 3a, 40764 Langenfeld (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CORDES, Günter [DE/DE]; Karl-Huschens-Strasse 15, 42799 Leichlingen (DE). VOLLMER, Ulrike [DE/DE]; Johann-Hendel-Strasse 5, 41542 Dormagen (DE).
- (74) Anwalt: KLICKOW, Hans-Henning; Jessenstrasse 4, 22767 Hamburg (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PLASTER CONTAINING FENTANYL

(54) Bezeichnung: PFLASTER, ENTHALTEND FENTANYLUM

1 Fentanyl Blutspiegel (Mean n=6 Probanden)



1 FENTANYL BLOOD LEVEL (MEAN N=6 TEST PERSONS)
2 TIME
3 DUROGESIC 25 REFERENCE PREPARATION
4 FENTANYL TDS 25 TEST PREPARATION

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal, therapeutic system comprising a coating layer and an adhesive matrix having a fentanyl content.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein transdermales, therapeutisches System mit einer Deckschicht und einer Klebermatrix mit einem Gehalt an Fentanyl.



WO 03/101433 A1



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Pflaster, enthaltend Fentanylum

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit einer Deckschicht, einer Klebermatrix mit einem Gehalt an Fentanyl als Wirkstoff und mit einer abziehbaren Schutzschicht.

Fentanylum (Fentanyl, Fentanil) ist bereits 1984 in der Anwendung mittels eines transdermalen Pflasters patentiert worden (US 45 88 580). Es hat sich seit her bestens in der Therapie von starken und/oder chronischen Schmerzzuständen, insbesondere postoperativ als auch bei Krebspatienten bewährt. Als Nebenwirkungen sind in dieser Substanzklasse der Opioide und so auch bei Fentanyl Übelkeit, Kreislaufprobleme, Verstopfung oder Pruritus und lebensbedrohliche Atemdepression zu beobachten, was eine langsame und kontinuierliche Zufuhr in den Körper erfordert. Wegen der schlechten oralen Bioverfügbarkeit von < 10% sind orale Retardformen (Retardtabletten) nicht anwendbar. Transdermal appliziert wird der first-pass- Effekt in der Leber vermie-

- 2 -

den, die Aufnahme der Substanz durch die Haut ist gut und man kann auf diese Weise lang anhaltende, gleichmäßige Blutspiegel erreichen, wenn es gelingt, eine geeignete transdermale Formulierung zu entwickeln. Aus diesen Gründen zählt die Applikation von Fentanyl aus einem transdermalen Pflaster einen stets wachsenden Marktanteil bei der Therapie starker Schmerzzustände dar.

Bei einem transdermalen System wie Durogesic[™] penetriert das aus der Formulierung freigesetzte Fentanyl die Hautbarriere, um durch die durchblutete Unterhaut in den systemischen Blutkreislauf zu gelangen und von dort zentral den analgetischen Effekt mittels Reaktion an den Opiatrezeptoren im Gehirn zu entfalten. Allerdings erfolgt auch aufgrund der hohen Lipophilie des Opioidanalogons eine Anreicherung im Fettgewebe, woraus wiederum eine Freigabe zu späterem Zeitpunkt in den Kreislauf erfolgen kann; man spricht hier von einem Hautdepot.

Die Penetration von Arzneistoffen durch die Haut ist weitgehend durch die physikochemischen Eigenschaften der Substanz bestimmt. Hierbei spielen im wesentlichen der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient sowie die Molekülgröße eine Rolle (Potts RO, Guy RH in: Gurny R, Teubner A; Dermal and transdermal drug delivery, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1993)). Da der Patient es bevorzugt, ein wirksames Pflaster in einer Größe so unauffällig und klein wie möglich anzuwenden, besteht auch in diesem Falle der Wunsch, die Penetrationsrate zu steigern, wobei es eigentlich nur zwei Möglichkeiten gibt, wenn man nicht die Haut durch "Microinjektionen", Microläsionen oder das Anlegen von externen Energiequellen (z.B. Iontophorese o.ä.) steigern will:

...

- 3 -

1. Erleichterung der Diffusion durch Zusatz von Penetrationsbeschleunigern oder Anwendung von elektrischer Spannung (Iontophorese)
2. Steigerung der Arzneistoffkonzentration in der Grundlage auch über die Löslichkeitsgrenze hinaus (Übersättigung).

Als Penetrationsbeschleuniger werden u.a. Alkohole, Fettsäuren, Fettalkohole, einfache und mehrwertige Alkohole, Laurocapram und Tenside eingesetzt. Viele dieser Substanzen wirken jedoch über eine Störung der Barrierefunktion der Haut und sind damit als mehr oder weniger hautreizend einzustufen. Dennoch sind zahlreiche Systeme in Patentschriften beschrieben (vgl. WO 89 10 108, WO 9956782, WO 9932153 etc.).

Verträglicher ist die Verwendung von Systemen, bei denen der Wirkstoff in übersättigter Form vorliegt. Üblicherweise ist der maximale Flux einer Substanz durch die Haut durch seine Löslichkeit in der Hornhaut (Stratum corneum), welche die Hauptpenetrationsbarriere darstellt, begrenzt. Diese Sättigungskonzentration wird sich dann einstellen, wenn der Wirkstoff im Vehikel, z.B. in der Matrix des Transdermalsystems, ebenfalls in einer Konzentration vorliegt, die der Löslichkeit im Vehikel entspricht. Eine Möglichkeit, diese sog. maximale thermodynamische Aktivität weiter zu erhöhen, besteht darin, den Arzneistoff in einer die Löslichkeit im Vehikel überschreitenden Konzentration einzuarbeiten. Dies ist z.B. durch die Einarbeitung des Fentanyl in Acrylat-Copolymere möglich (WO 20024386). Die Einstellung der Übersättigung muß aber so sensibel erfolgen, daß die Übersättigungen so hoch wie möglich, aber auch so stabil wie nötig sind, da übersättigte Systeme bekanntlich metastabil sind und nach Lagerung durch Rekristallisation in den gesättigten Zustand überge-

hen. Das hat dann den Nachteil, daß diese Systeme aufgrund der Kristallisation zu Produktreklamationen infolge mangelnden Aspekts als auch mangelnder Klebkraft führen. Ebenfalls ist ein enger Kontakt zwischen transdermale System und der Haut notwendig, um einen wirksamen Anteil an Fentanyl in den Zielbereich der Blutzirkulation zu erhalten.

Allerdings zählt Fentanyl wie bereits erwähnt, zu den wenigen Arzneistoffen, die aufgrund der physikochemischen Substanzeigenschaften sehr gut durch die Hautbarriere permeieren und gerne in Polymere migrieren und sich anreichern. Da die therapeutische Breite von Fentanyl gering ist und zudem auch ein Suchtpotential wie bei allen Opioiden besteht, ist ein weiterer Wunsch bei der Entwicklung eines transdermalen Fentanylpflasters der, so wenig Substanz wie möglich, aber soviel wie nötig, einzuarbeiten, damit ein therapeutischer Blutspiegel über mehrere Tage aufrechterhalten werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes transdermales therapeutisches System der einleitend genannten Art auszubilden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Acrylat-Copolymer-Klebermatrix verwendet wird, die frei von Penetrationsbeschleunigern ist, wobei die Klebermatrix ausgewählt ist aus der folgenden Gruppe:

- a) basisches Acrylat-Copolymeres, insbesondere Acrylat-Copolymeres mit Hydroxyethylacrylat-Einheiten, und mit einer organischen Titan-Verbindung als Vernetzer; und
- b) basisches Acrylat-Copolymeres mit Vinylacetat-Einheiten und frei von Vernetzern, insbesondere Acrylat-Copolymeres mit Hydroxyethylacrylat-Einheiten und Vinylacetat-Einheiten.

Es wurde herausgefunden, daß die Einarbeitung des Fentanyl als Base in einen auf ganz spezielle Art vernetzten Acrylat-Copolymer sowohl eine so stabile Sättigung erreicht, daß man zu einem wirksamen Produkt kommt, ohne Penetrationsbeschleuniger zusetzen zu müssen als auch eine optimale Haftung auf der Haut erhält, die der Gestalt ist, daß bei engem Kontakt zwischen dem dermalen System und der äußeren Hautbarriere über mehrere Tage bis maximal eine halbe Woche trotzdem eine Wiederentfernbarkeit jederzeit gegeben ist, ohne daß es zu Schmerzempfinden noch Hautreizungen kommt.

Es wurden mehrere Acrylatcopolymere der Firma National Starch & Chemical, BV, Zutphen, Netherland (Handelsname Durotak) getestet. So stellte sich heraus, daß ein Copolymer, der geringe Mengen an Acrylsäure enthält (Durotak 387-4350) sowie ein Graftpolymer (Durotak 87-9301 elite), der zwar keine Säure- oder Basegruppen, dafür aber ein Acryloctylamid-Graft enthält, zu reaktiv sind und zu einem deutlichen Abbau von Fentanyl innerhalb kürzester Zeit führen. Kleber ohne funktionelle Gruppen (Durotak 87-4098) erwiesen sich als ausreichend stabil, jedoch sind Kleber mit einem geringen Anteil von Hydroxyethylacrylat (Durotak 387-2510) hinsichtlich der thermodynamischen Aktivität bei gleicher Konzentration deutlich überlegen, was sich durch bessere in-vitro Permeationsraten an exzedierter Humanhaut in Franzzellen gezeigt hat.

Allerdings führt die Verwendung eines Klebers mit Hydroxyethylacrylat (Durotak 387-2510) in Gegenwart von Fentanyl zu einer Erweichung des Polymers, was zu einer zu starken Klebkraft und "kalten Fluß" der Klebermatrix führt. Beides ist unerwünscht bzw. macht ein Pflaster ungeeignet.

Es wurden mehrere Arten der Klebkrafteinstellung dieses ganz bestimmten Acrylat-Copolymeren auf Lösungsmittelbasis, wie sie von der Firma National Starch & Chemical, BV, Zutphen, Netherland unter dem Handelsnamen Durotak zur Verfügung gestellt werden, getestet. Die nachfolgende Tabelle gibt die Rezeptur-Zusammensetzungen wieder:

Parameter	Vergleichs- beispiel 1	Vergleichs- beispiel 2	Vergleichs- beispiel 3	Erfindungs- gemäßes Beispiel 1
Durotak 387-2510	X	X	X	X
Vernetzer	-	0.5% Alumi- niumacety- lacetonat	5% Polybu- tyltitanat	0.5% Poly- butyltita- nat
Klebkraft in vitro [N/25 mm]	9.1	6.8	0.6	3.0
Klebeeigen- schaften in vivo	Schmerzhaf- tes Entfer- nen incl. Hornhaut- schichta- brasion	Rückstände auf der Haut beim Abziehen	Klebt zu schwach	Gute Klebe- eigen- schaft

Wie man ersehen kann, werden die Trageeigenschaften durch Vernetzung des basischen Durotak erreicht. Es gibt viele andere Möglichkeiten, Kohäsion und Klebeeigenschaften dieser Kleber von der Firma National Starch & Chemical (Durotak 387-2510, 387-2516) zu beeinflussen, z.B. durch Titanvernetzer, oder durch Zusatz von Feststoffen wie Aerosil oder Talkum, die in anderen Systemen durchaus zu Erfolg geführt haben (JP 2000 04447), oder durch Zusatz anderer Polymere wie Silikon, Harze, Polyisobutylenen (WO 9902141, WO

- 7 -

9300058), aber wenn nur der oben erwähnte Kleber Durotak 387-2510 eingesetzt wird, führt eine Anwendung von Polybutyltitanat zum besten Ergebnis, was überraschend war. Es wird scheinbar eine spezielle, unbekannte Art der Einlagerung des Wirkstoffes in die entsprechend durch Vernetzung eingestellten Kavitäten des Acrylat-Copolymers erzielt, ohne daß es zu einer Bindung oder zum irreversiblen Einschluß kommt. Das ist auch daran ersichtlich, daß bei einem Zusatz von Polybutyltitanat zu einer Formulierung mit Fentanyl, wie in der Tabelle gelistet, eine Klebkraft in-vitro von etwa 3 N/25mm resultiert, das Placebo hingegen, also die Formulierung ohne Fentanyl, Klebkraftwerte besitzt, die um den Faktor 2 höher sind (6 N/25mm).

Die Einarbeitung des Titanvernetzers bedarf einiger Fertigkeiten seitens des Fachmanns. Je nach Lieferquelle des Polybutyltitanats kann es sein, daß dieser verschieden eingearbeitet werden muß. Der Vernetzer von Aldrich (Germany) beispielsweise kann einfach nach Lösen in etwas Ethanol zu der wirkstoffhaltigen Klebermasse auf einen Schlag zugegeben werden. Verfährt man in gleicher Weise mit Vernetzer von Syntex (Vertec TM, UK), so entstehen im Laminat nach einigen Wochen braune Partikel. Deshalb muß man diesen Vernetzer in Heptan vorlösen, dann Ethanol zur Mischung geben (Mischungsverhältnis 60:40), so daß eine 3%ige Vernetzerlösung resultiert. Diese wird langsam unter starken Rühren der wirkstoffhaltigen Klebermasse zugegeben. Erst dann erhält man auch nach Lagerung eine einwandfreie Matrix.

Es wird dem Fachmann empfohlen, durch Vorversuche sicherzustellen, daß bei der Zugabe des Vernetzers sorgfältig vorgegangen wird, damit es nicht zu einem verstärkten Abbau von Fentanyl, insbesondere zum Auftreten der Verunreinigung

D (Europäisches Arzneibuch) kommt. Dieses Produkt tritt dann bereits bei Stresslagerung von nur 1 Monat bei 40°C/75% r.F. in einer Menge von ca. 1%, bezogen auf Fentanyl, auf. Homogenisiert man zuerst den Vernetzer in der wirkstofffreien Klebermasse und gibt erst dann den gelösten Wirkstoff zu, so sollte ein Laminat frei von Verunreinigung D erhalten werden.

Eine andere Möglichkeit, den weichmachenden Einfluß von Fentanyl auf den eingesetzten basischen Kleber zu verringern, ist die Einstellung durch Zumischen eines "härteren" Klebers, gekennzeichnet durch einen Anteil an Vinylacetat im Acrylat-Copolymeren. Dies konnte erfolgreich durch Beimischungen eines Klebers ohne funktionelle Gruppen wie Durotak 87-4098 erreicht werden. Wenn Durotaktypen eingesetzt werden wie beispielsweise Durotak 87-2979 oder 387-2287 oder deren Nachfolgetypen, so beträgt dann das Verhältnis von 2-Hydroxyethylacrylat zu Vinylacetat nicht mehr 1: 0,4 bis 1: 5, sondern 1: 5,2 oder 1: 6 und weist damit nicht mehr die positiven Eigenschaften der hohen thermodynamischen Aktivität und der damit verbundenen hohen in-vitro-Freisetzung und in-vitro Hautpermeation auf wie bei dem erfindungsgemäßen Klebergemisch, in dem das Verhältnis von Hydroxyethylacrylat zu Vinylacetat erfindungsgemäß 1: 0,4 bis 1: 5 beträgt. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die erhaltenen Werte derjenigen Rezepturen, die getestet wurden:

Parameter	Ver- gleichs- beispiel 1	Ver- gleichs- beispiel 2	Erfin- dungs- gemäßes Beispiel 2	Erfin- dungs- gemäßes Beispiel 3	Erfin- dungs- gemäßes Beispiel 4
Durotak 387- 2510	0%	100%	90%	67%	50%
Durotak 87- 4098	100%	0%	10%	33%	50%
Verhältnis 2- Hydroxyethyl- acrylat : Vi- nylacetat	0% Vinyl- acetat	0% 2- Hydroxy- ethyl- acrylat	1 : 5	1 : 2.2	1 : 0.6
Klebkraft in vitro [N/25 mm]	3.9	9.1	8.3	7.1	6.7
Klebe- eigenschaften in vivo	Klebt re- lativ schwach	Schmerz- haftes Entfernen incl. Hornhaut- schicht	Gute Kle- beeigen- schaft, leichte Kleberän- der	Gute Klebeeigen- schaft, leichte Klebe- ränder	Gute Klebeeigen- schaft
Kalter Fluß	Stark vorhanden	Nicht vorhanden	Kaum vor- handen	Kaum vorhan- den	Nicht vorhan- den
In-vitro Freisetzung [%] vom Soll- Gehalt nach 1/2/3/4/6 h	-/29/- /46/103	-/62/- /88/104	-/69/- /89/95	-/57/- /75/84	Nicht bestimmt

- 10 -

Es wird ersichtlich, daß bereits die Untermischung der geringen Menge von 1/10 der Gesamtklebermenge bereits die in-vitro-Klebeeigenschaften erniedrigt, was sich auch bei den in-vivo Trageeigenschaften bemerkbar macht. Der Einfluß auf die in-vitro-Freisetzung ist bei 10%-Zusatz noch vergleichbar der Freisetzung aus 100% Durotak 387-2510; bei Steigerung der Verblendung mit Durotak 87-4098 auf 30% erniedrigt sich jedoch die Freisetzungsrage. Damit wurde überraschend gefunden, daß eine Beimengung von 10% Durotak 87-4098 zu optimaler Klebeeigenschaft bei unveränderter Freisetzung führt. Bei den erfindungsgemäßen Formulierungen zeigen Verum und Placebo gleiche in-vitro-Klebkkräfte auf.

Darüber hinaus spielt bei den Trageeigenschaften der Träger der Matrix eine wichtige Rolle. Da das transdermale System in der stärksten Dosierung von 100 µg Fentanyl pro Stunde Abgaberate bereits eine Größe von mindestens 40 cm² erreicht, was erheblich ist, ist eine gewisse Flexibilität von Vorteil für den Tragekomfort.

Es wurden verschiedene klarsichtige Folienmaterialien getestet, die sich von der Chemie des Materials über PET (Polyester), BOPP (biaxial orientiertes Polypropylen), PE (Polyethylen, Polyolefine), PU (Polyurethan) und PS (Polystyrol-Copolymer) erstreckte. Wichtig hierbei war ebenfalls, inwieweit Fentanyl ein Migrationsverhalten gegenüber den Materialien aufwies. Es zeigte sich, daß PU keine Kohäsion zur Klebermatrix erreichte und deshalb ungeeignet war. Sehr angenehme Trageeigenschaften zeigte PE, aber etwa 8-10 % des Wirkstoffes migrierten innerhalb weniger als 1 Monat bei 40°C/75% r.F. in diese Trägerfolie und standen somit nicht mehr zur Verfügung für die transdermale Absorption. Da Fentanyl als Rohstoff sehr teuer ist, wollte man nicht einen Produktionszuschlag zur Behebung einsetzen. Dieses

- 11 -

wäre auch deshalb ungeeignet, weil die Menge an Fentanyl, die in die Folie migriert, sich über die Zeit ändert. Keine Migration wurde festgestellt in PET, gefolgt von BOPP, welche aufgrund der etwas größeren Flexibilität auch bevorzugt wird.

Als Schutzfolie wird ein dem Fachmann bekannte silikonierte Polyesterfolie, z.B. Hostaphan RN 100 von Mitsubishi, Germany, Silikonisierung easy/easy, eingesetzt. Die Schutzfolie sollte nicht zu dünn sein (mind. 36 μm Schichtdicke, vorzugsweise 100 μm Schichtdicke), damit auch die größeren Systeme von 30 cm^2 und mehr noch gut durch den Patienten zu handhaben sind.

Die erfindungsgemäßen dermalen therapeutischen Systeme sind vorzugsweise so beschaffen, daß sie aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht, einer auf der Deckschicht haftenden wirkstoffhaltigen Kleberschicht und einer abziehbaren Schutzschicht bestehen.

Diese einfachste Form eines TDS kann in der dem Fachmann bekannten Weise hergestellt werden, indem eine Lösung des Klebers oder Klebergemisches in einem niedrigsiedenden Lösungsmittel mit dem Wirkstoff gemischt wird, die Mischung gleichmäßig auf einer abziehbaren Schutzschicht aufgetragen wird, das Lösungsmittel durch Erwärmen quantitativ entfernt und das erhaltene Produkt mit einem Träger abgedeckt wird. Die aufgebrachte wirkstoffhaltige Kleberschicht hat eine Dicke von 20 bis 500 μm .

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

Erfindungsgemäßes Beispiel 1:

Zu 23,44 g einer 42 %igen (m/m) Lösung eines Acrylat-Klebstoffes (Durotak 387-2510, National Starch & Chemical B.V., NL-Zutphen) wird 0,056 g Polybutyltitanat langsam unter starkem Rühren in Form einer 3%igen Lösung aus Heptan : Ethylalkohol 60:40 gegeben und homogenisiert. Dazu gibt man 1,1 g Fentanyl, gelöst in 11,4 g Ethanol. Durch ein-stündiges Rühren wird die wirkstoffhaltige Klebermasse ho-mogenisiert und anschließend mit einem Rakel auf einer si-likonisierten, 100 µm starken Polyesterfolie (FL 2000 100 µ 1-S, Loparex B.V., NL-Apeldoorn) in einer Naßschichtdicke von 310 µm ausgestrichen. Nach der Trocknung (10 min. bei 70°C und 5 min bei 100°C) wird das klare und homogene Lami-nat mit einem Polyesterfilm (Hostaphan RN15, Mitsubishi, D-Frankfurt) kaschiert. Ein Pflaster der Größe 10 cm² enthält bei einem Matrixgewicht von 55,0 g/m² 5,5 mg Fentanyl.

Erfindungsgemäßes Beispiel 2:

Zu einer Mischung von 6,29 g einer 42 %igen (m/m) Lösung des Acrylat-Klebstoffes Durotak 387-2510 und 0,86 g einer 38,3 %igen (m/m) Lösung des Acrylat-Klebstoffes Durotak 87-4089 wird eine Lösung von 0,33 g Fentanyl in 3,7 g Ethanol gegeben. Durch ein-stündiges Rühren wird die Lösung homoge-nisiert und anschließend mit einem Rakel auf einer siliko-nisierten, 100 µm starken Polyesterfolie (FL 2000 100 µ 1-S, Loparex B.V., NL-Apeldoorn) in einer Naßschichtdicke von 400 µm ausgestrichen. Nach der Trocknung (15 min bei 70°C) wird das leicht trübe Laminat mit einem BOPP-Film kaschiert (Trespaphan NAA 40 µm, Trespaphan, D-Frankfurt) kaschiert. Ein Pflaster der Größe 10 cm² enthält bei einem Matrixge-wicht von 55,0 g/m² 5,5 mg Fentanyl.

Erfindungsgemäßes Beispiel 3:

Zu einer Mischung von 4,71 g einer 42 %igen (m/m) Lösung des Acrylat-Klebstoffes Durotak 387-2510 und 2,58 g einer 38,3 %igen (m/m) Lösung des Acrylat-Klebstoffes Durotak 87-4089 wird eine Lösung von 0,33 g Fentanyl in 3,7 g Ethanol gegeben. Durch einstündiges Rühren wird die Lösung homogenisiert und anschließend mit einem Rakel auf einer silikonisierten, 100 µm starken Polyesterfolie (FL 2000 100 µ 1-S, Loparex B.V., NL-Apeldoorn) in einer Naßschichtdicke von 400 µm ausgestrichen. Nach der Trocknung (15 min bei 70°C) wird das leicht trübe Laminat mit einem BOPP-Film kaschiert (Trespaphan NAA 40 µm, Trespaphan, D-Frankfurt) kaschiert. Ein Pflaster der Größe 10 cm² enthält bei einem Matrixgewicht von 55,0 g/m² 5,5 mg Fentanyl.

Erfindungsgemäßes Beispiel 4:

Zu einer Mischung von 3,54 g einer 42 %igen (m/m) Lösung des Acrylat-Klebstoffes Durotak 387-2510 und 3,87 g einer 38,3 %igen (m/m) Lösung des Acrylat-Klebstoffes Durotak 87-4089 wird eine Lösung von 0,33 g Fentanyl in 3,7 g Ethanol gegeben. Durch einstündiges Rühren wird die Lösung homogenisiert und anschließend mit einem Rakel auf einer silikonisierten, 100 µm starken Polyesterfolie (FL 2000 100 µ 1-S, Loparex B.V., NL-Apeldoorn) in einer Naßschichtdicke von 400 µm ausgestrichen. Nach der Trocknung (15 min bei 70°C) wird das leicht trübe Laminat mit einem BOPP-Film kaschiert (Trespaphan NAA 20 µm, Trespaphan, D-Frankfurt) kaschiert. Ein Pflaster der Größe 10 cm² enthält bei einem Matrixgewicht von 55,0 g/m² 5,5 mg Fentanyl.

Das nachfolgenden Ausführungsbeispiel zeigt, daß ein erfindungsgemäß hergestelltes Pflaster sich in einer verglei-

chenden Bioverfügbarkeitsstudie an 6 gesunden Probanden im cross-over als bioequivalent zum Originatorprodukt Durogesic erweist, wenn beide Pflasterprodukte jeweils 3 Tage getragen werden:

Die Formulierung entsprach dem erfindungsgemäßen Beispiel 1 mit der Ausnahme, daß statt mit einem Polyesterfilm (Hostaphan RN15, Mitsubishi, D-Frankfurt) mit einem BOPP-Film kaschiert (Trespaphan NAA 40 μm , Trespaphan, D-Frankfurt) wurde. Jedes getestete Pflaster der Größe 10 cm^2 enthielt bei einem Matrixgewicht von 55,0 g/m^2 5,5 mg Fentanyl. Das Vergleichspräparat hieß Durogesic[™] 25 μg Membranpflaster. Die Ergebnisse der Kinetik sind in der Tabelle zusammengefaßt:

Name	Erfindungsgemäßes Bsp. 1 Fentanyl TDS 25	Durogesic [™] 25 μg Membranpflaster
AUC (0-72h)	26.723 $\text{pg}/\text{ml}\cdot\text{h}$	24.911 $\text{pg}/\text{ml}\cdot\text{h}$
C max	496 pg/ml	499 pg/ml
T max	33 h (9h)	42 h
C peaks	24 - 42 h	30 - 71,8 h
Absorption	Etwas schneller	-
Abgaberate	gleich	-
BV (AUC)	107,2 % (89-129,3%)	etwas geringer
BV (C max)	99,5 % (80,1-123,5%)	gleich
Anova CV (AUC) n=6	15,2%	-
Anova CV (Cmax) n=6	17,7%	-

Die Hautverträglichkeit und Nebenwirkungen erwiesen sich als vergleichbar bei beiden Produkten.

Die Graphik in Figur 1 zeigt den Verlauf der Blutspiegel beider Produkte.

Die in den Beispielen angegebenen Trockenbedingungen waren diejenigen, die im Labormaßstab zur Herstellung der Pflaster angewendet wurden. Bei Herstellung im größeren Maßstab können die Bedingungen hiervon abweichen. So wird das Produkt z.B. im Technikummaßstab in einem Trockentunnel mit 4 Trockenzonen mit einer Geschwindigkeit von 2m/min gefördert, die einzelnen Zonen weisen Temperaturen von 40 °C, 60 °C, 90 °C und 120 °C auf. Bei Herstellung im Produktionsmaßstab können wiederum andere Bedingungen herrschen, die bei den Scale up-Versuchen zu ermitteln sind.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Transdermales therapeutisches System mit einer Deckschicht, einer Klebermatrix mit einem Gehalt an Fentanyl als Wirkstoff und mit einer abziehbaren Schutzschicht, **gekennzeichnet** durch eine Acrylat-Copolymer-Klebermatrix, die frei von Penetrationsbeschleunigern ist, wobei die Klebermatrix ausgewählt ist aus der folgenden Gruppe:
 - a) basisches Acrylat-Copolymeres, insbesondere Acrylat-Copolymeres mit Hydroxyethylacrylat-Einheiten, und mit einer organischen Titan-Verbindung als Vernetzer; und
 - b) basisches Acrylat-Copolymeres mit Vinylacetat-Einheiten und frei von Vernetzern, insbesondere Acrylat-Copolymeres mit Hydroxyethylacrylat-Einheiten und Vinylacetat-Einheiten.

- 17 -

2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch einen Gehalt an Fentanyl in einer Konzentration von 0,1 bis 30 Gew.-%, insbesondere 5 bis 18 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Klebermatrix mit Wirkstoff.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 und/oder 2, **gekennzeichnet** durch einen Restgehalt an Fentanyl-Lösemittel, insbesondere Ethylalkohol, von kleiner 0,25 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Klebermatrix mit Wirkstoff.
4. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch
 - a) ein Acrylat-Copolymeres aus Einheiten, die ausschließlich von 2-Ethylhexylacrylat, Methylacrylat und 2-Hydroxyethylacrylat herrühren, oder
 - b) ein Acrylat-Copolymeres aus Einheiten, die ausschließlich von 2-Ethylhexylacrylat, Methylacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat und Vinylacetat herrühren.
5. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch ein Acrylat-Copolymeres als Klebermatrix, das durch Trocknung bei einer Temperatur von etwa 70 °C oder bei einer Temperatur über 70 °C gewinnbar ist.
6. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekenn-**

zeichnet durch ein Acrylat-Copolymeres als Klebermatrix gemäß Anspruch 1 (a), das durch Vernetzen der Hydroxylgruppen des Acrylat-Copolymeren und nachfolgende Zugabe des Wirkstoffs gewinnbar ist.

7. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **gekennzeichnet** durch eine Klebermatrix gemäß Anspruch 1 (b), die aus 2-Ethylhexylacrylat, Methylacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat und Vinylacetat bei einem Verhältnis von 2-Hydroxyethylacrylat:Vinylacetat von 1:0,3 bis 1:5, vorzugsweise 1:0,4 bis 1:5, besonders bevorzugt 1:0,6 bis 1:5 und insbesondere 1:2,2 bis 1:5, jeweils auf Molbasis oder auf Gewichtsbasis, gewinnbar ist.
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 7, **gekennzeichnet** durch eine Klebermatrix gemäß Anspruch 1 (b), die aus 2-Ethylhexylacrylat, Methylacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat und Vinylacetat bei einem Verhältnis von 2-Hydroxyethylacrylat:Vinylacetat von 1:1,5 bis 1:3,0 und insbesondere etwa 1:2,2, jeweils auf Molbasis oder Gewichtsbasis, gewinnbar ist.
9. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, **gekennzeichnet** durch ein Acrylat-Copolymeres als Klebermatrix gemäß Anspruch 1 (a) mit Polybutyltitanat als Vernetzer.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, **gekennzeichnet** durch einen Gehalt an Polybutyl-

- 19 -

titanat in Höhe von 0,1 bis 1 %, vorzugsweise von 0,4 bis 0,6 %, berechnet auf Molbasis.

11. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Schichtdicke der Klebermatrix von 20 bis 500 μm .
12. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Deckschicht auf Polypropylenbasis, insbesondere durch eine biaxial orientierte, längs- und quergerichtete Polypropylenfolie.
13. Transdermales therapeutisches System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 11, **gekennzeichnet** durch eine Deckschicht auf Polyesterbasis, insbesondere durch ein Polyestergewebe.
14. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht als ein Matrixträger ausgebildet ist.

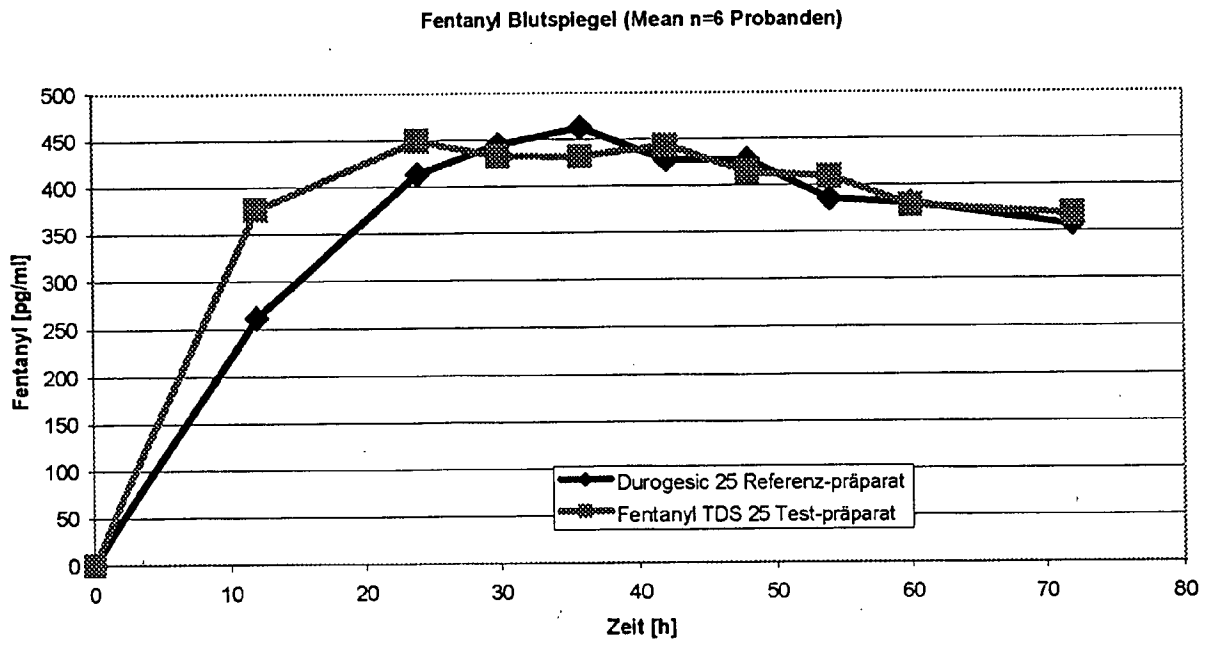


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/01635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/70 A61K47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 474 783 A (MIRANDA JESUS ET AL) 12 December 1995 (1995-12-12) column 2, line 33 -column 3, line 21; example 3; table III ---	1-6, 9-14
X,P	DE 101 41 650 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 28 November 2002 (2002-11-28) page 2; claims 1-5 ---	1-14
X,P	WO 02 074286 A (ALZA CORP) 26 September 2002 (2002-09-26) examples 1-6 ---	1
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2003

Date of mailing of the international search report

10/10/2003

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
 ESTANOL, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/01635

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ROY S D ET AL: "CONTROLLED TRANSDERMAL DELIVERY OF FENTANYL: CHARACTERIZATIONS OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVES FOR MATRIX PATCH DESIGN" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 85, no. 5, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 491-495, XP000583527 ISSN: 0022-3549 page 491</p> <p>-----</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/01635

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5474783	A	12-12-1995	US 5300291 A 05-04-1994
			US 4994267 A 19-02-1991
			US 4814168 A 21-03-1989
			AT 223185 T 15-09-2002
			AU 670033 B2 04-07-1996
			AU 2268992 A 25-01-1993
			BR 1100747 A3 06-06-2000
			BR 9206208 A 22-11-1994
			CA 2110914 A1 07-01-1993
			DE 69232762 D1 10-10-2002
			DE 69232762 T2 30-04-2003
			DK 591432 T3 06-01-2003
			EP 0591432 A1 13-04-1994
			ES 2180536 T3 16-02-2003
			FI 935833 A 23-12-1993
			IL 102277 A 16-07-2000
			JP 6510279 T 17-11-1994
			MX 9203648 A1 31-01-1995
			NO 934523 A 10-02-1994
			NZ 243200 A 25-11-1993
			RU 2124340 C1 10-01-1999
			SG 49164 A1 18-05-1998
			WO 9300058 A1 07-01-1993
			US 5656286 A 12-08-1997
			US 6235306 B1 22-05-2001
			US 5958446 A 28-09-1999
			US 2001053383 A1 20-12-2001
			US 6024976 A 15-02-2000
			US 5686099 A 11-11-1997
			US 5719197 A 17-02-1998
			AT 122240 T 15-05-1995
			AU 632534 B2 07-01-1993
			AU 5034990 A 13-08-1990
			CA 2044132 A1 12-07-1990
			DE 69019175 D1 14-06-1995
			DE 69019175 T2 18-01-1996
			DK 379045 T3 09-10-1995
			EP 0379045 A1 25-07-1990
			EP 0453505 A1 30-10-1991
			EP 0634179 A1 18-01-1995
			ES 2071683 T3 01-07-1995
			HK 1006155 A1 12-02-1999
			IE 69048 B1 07-08-1996
			JP 7093939 B 11-10-1995
			JP 4502719 T 21-05-1992
			NL 9020159 T 02-01-1991
			PT 92830 A , B 31-07-1990
			US 5405486 A 11-04-1995
			WO 9007940 A1 26-07-1990
			US 5032207 A 16-07-1991
DE 10141650	C	28-11-2002	DE 10141650 C1 28-11-2002
			WO 03018075 A2 06-03-2003
WO 02074286	A	26-09-2002	WO 02074286 A1 26-09-2002
			US 2003026829 A1 06-02-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/01635

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/70 A61K47/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 474 783 A (MIRANDA JESUS ET AL) 12. Dezember 1995 (1995-12-12) Spalte 2, Zeile 33 -Spalte 3, Zeile 21; Beispiel 3; Tabelle III ---	1-6,9-14
X,P	DE 101 41 650 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 28. November 2002 (2002-11-28) Seite 2; Ansprüche 1-5 ---	1-14
X,P	WO 02 074286 A (ALZA CORP) 26. September 2002 (2002-09-26) Beispiele 1-6 ---	1
	-/--	

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. September 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

ESTANOL, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>ROY S D ET AL: "CONTROLLED TRANSDERMAL DELIVERY OF FENTANYL: CHARACTERIZATIONS OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVES FOR MATRIX PATCH DESIGN" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, Bd. 85, Nr. 5, 1. Mai 1996 (1996-05-01), Seiten 491-495, XP000583527 ISSN: 0022-3549 Seite 491</p> <p>-----</p>	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/01635

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5474783	A	12-12-1995	US 5300291 A 05-04-1994
			US 4994267 A 19-02-1991
			US 4814168 A 21-03-1989
			AT 223185 T 15-09-2002
			AU 670033 B2 04-07-1996
			AU 2268992 A 25-01-1993
			BR 1100747 A3 06-06-2000
			BR 9206208 A 22-11-1994
			CA 2110914 A1 07-01-1993
			DE 69232762 D1 10-10-2002
			DE 69232762 T2 30-04-2003
			DK 591432 T3 06-01-2003
			EP 0591432 A1 13-04-1994
			ES 2180536 T3 16-02-2003
			FI 935833 A 23-12-1993
			IL 102277 A 16-07-2000
			JP 6510279 T 17-11-1994
			MX 9203648 A1 31-01-1995
			NO 934523 A 10-02-1994
			NZ 243200 A 25-11-1993
			RU 2124340 C1 10-01-1999
			SG 49164 A1 18-05-1998
			WO 9300058 A1 07-01-1993
			US 5656286 A 12-08-1997
			US 6235306 B1 22-05-2001
			US 5958446 A 28-09-1999
			US 2001053383 A1 20-12-2001
			US 6024976 A 15-02-2000
			US 5686099 A 11-11-1997
			US 5719197 A 17-02-1998
			AT 122240 T 15-05-1995
			AU 632534 B2 07-01-1993
			AU 5034990 A 13-08-1990
			CA 2044132 A1 12-07-1990
			DE 69019175 D1 14-06-1995
			DE 69019175 T2 18-01-1996
			DK 379045 T3 09-10-1995
			EP 0379045 A1 25-07-1990
			EP 0453505 A1 30-10-1991
			EP 0634179 A1 18-01-1995
			ES 2071683 T3 01-07-1995
			HK 1006155 A1 12-02-1999
IE 69048 B1 07-08-1996			
JP 7093939 B 11-10-1995			
JP 4502719 T 21-05-1992			
NL 9020159 T 02-01-1991			
PT 92830 A , B 31-07-1990			
US 5405486 A 11-04-1995			
WO 9007940 A1 26-07-1990			
US 5032207 A 16-07-1991			
DE 10141650	C	28-11-2002	DE 10141650 C1 28-11-2002
			WO 03018075 A2 06-03-2003
WO 02074286	A	26-09-2002	WO 02074286 A1 26-09-2002
			US 2003026829 A1 06-02-2003